

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010389077 **Image available**
WPI Acc No: 1995-290391/ 199538
XRAM Acc No: C95-130610

Percutaneous prepn. for inhibiting melanin prodn. - contg. new or known

2-alkyl-chrome deriv. causing little adverse reaction and having good light stability.

Patent Assignee: KAO CORP (KAOS)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Basic Patent:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 7188208	A	19950725	JP 93332342	A	19931227	199538 B

Priority Applications (No Type Date): JP 93332342 A 19931227

Abstract (Basic): JP 7188208 A

Percutaneous prepsns. contain 2-alkyl-chromone derivs. of formula

(I); R1 = 1-15C alkyl; R2 = H, hydroxy or lower alkoxy. Cpds. (I; R1 =

3-15C branched alkyl) are new.

(I) is pref. prepd. by reacting a 2-hydroxyacetophenone of formula

(II) with an ester of formula R1COOR1 (III) in the presence of base (e.g. NaH) followed by dehydration by heating in the presence of acid

(e.g. HCl or p-toluenesulphonic acid): R3 - methyl or ethyl.

USE - The percutaneous prepsns are used as melanin inhibitors.

ADVANTAGE - The prepsns. inhibit melanin prodn. in artificially produced pigmented spots and prevents melanin deposition with little

adverse reaction. (I) is very stable to light.

Dwg.0/0

Title Terms: PERCUTANEOUS; PREPARATION; INHIBIT; MELANIN; PRODUCE; CONTAIN;

NEW; ALKYL; CHROME; DERIVATIVE; CAUSE; ADVERSE; REACT; LIGHT; STABILISED

Derwent Class: B02; D21; E13

International Patent Class (Main): C07D-311/22

International Patent Class (Additional): A61K-007/00; A61K-007/42;

A61K-007/48; A61K-031/35

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-A01; B14-L06; B14-R01; D08-B09A; E05-L03A

Chemical Fragment Codes (M2):

01 D013 D022 D120 H401 H441 H541 J5 J521 M210 M211 M212 M213 M214 M215

M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M272
M281 M320 M412 M511 M520 M530 M540 M710 M781 M903 M904 P943
9538-20901-N

Chemical Fragment Codes (M3):

01 D013 D022 D120 H401 H441 H541 J5 J521 M210 M211 M212 M213 M214 M215

M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M272
M281 M320 M412 M511 M520 M530 M540 M710 M781 M903 M904 P943

9538-20901-N

Chemical Fragment Codes (M6):

02 M903 P943 R262

Generic Compound Numbers: 9538-20901-N

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-188208

(43) 公開日 平成7年(1995)7月25日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 311/22				
A 6 1 K 7/00		D		
7/42				
7/48				
31/35	ADA			

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平5-332342

(22) 出願日 平成5年(1993)12月27日

(71) 出願人 000000918

花王株式会社

東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

(72) 発明者 北山 隆

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606-6 花王市
貝社宅3-406

(72) 発明者 一ノ瀬 進

栃木県下都賀郡石橋町大字上大領284-50
グリムハイツB-103

(72) 発明者 堀 隆

栃木県芳賀郡市貝町市塙4594 花王城見寮
D-408

(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

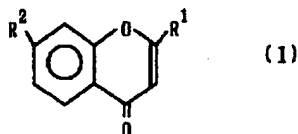
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【構成】 下記一般式(1)

【化1】



(式中、R¹ は炭素数1~15の直鎖又は分岐鎖のアルキル基を、R² は水素原子、ヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を示す) で表わされるクロモン誘導体を有効成分とする皮膚外用剤。

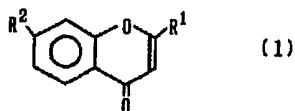
【効果】 本発明の皮膚外用剤は、人工的に形成した色素斑中のメラニン生成を抑制し、副作用を殆ど示すことなく、優れたメラニン沈着防止効果を奏すると共に、光に対し極めて安定である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)

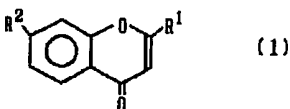
【化1】



(式中、R¹ は炭素数1～15の直鎖又は分岐鎖のアルキル基を、R² は水素原子、ヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を示す)で表わされるクロモン誘導体を有効成分とする皮膚外用剤。

【請求項2】 次の一般式(1)

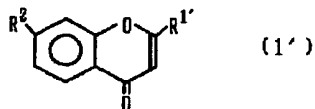
【化2】



(式中、R¹ 及びR² は前記と同義である)で表わされるクロモン誘導体を有効成分とするメラニン抑制剤。

【請求項3】 次の一般式(1')

【化3】



(式中、R^{1'} は炭素数3～15の分岐鎖のアルキル基を示し、R² は前記と同義である)で表わされるクロモン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、クロモン誘導体及び該化合物を含有する皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】しみ、そばかす及び日焼け後の肌への色素沈着は、加齢に伴い発生、増加すると共に消失しにくくなり、中高年齢層にとって悩みとなっている。これらの色素沈着症の発症機構は未だ明確にはされていないが、太陽光線、特に紫外線や、メラノサイト刺激ホルモンなどの作用により、表皮メラノサイトでのメラニン合成機能が亢進したためと考えられる。

【0003】また、表皮角化細胞(ケラチノサイト)の加齢に伴う角化遅延も、表皮内のメラニン顆粒密度の増加、即ち臨床的に色素沈着が増加する症状を発現させるものと考えられる。これらの色素沈着部は局部的に存在し、周囲の正常皮膚色と明らかな差異を生ぜしめることもある。

【0004】このような後天的色素(すなわちメラニン)沈着部を正常皮膚色にまで回復可能な薬剤の開発が強く望まれており、これまでに多くの薬剤が商品化されてきている。

2

【0005】例えば近年、優れた還元能を有するビタミンC(L-アスコルビン酸)誘導体を配合した化粧料も用いられてきた。しかしながら、これも安定性に難があるとともに、外用では効果がほとんど認められない。一方欧米において、ハイドロキノンがしみの治療や黒人皮膚を白くする等の薬剤として用いられているが、これも物質自体の安全性(刺激性、アレルギー性)に問題があり、また白斑を生じさせるケースもあるなどの点から薬剤として配合することには問題がある。その他にも種々の皮膚外用剤、例えば、イソフラボン誘導体(特開昭58-225004号公報)や、桂皮酸誘導体としてのp-ヒドロキシ桂皮酸誘導体(特開昭59-196813号公報)等が知られている。

【0006】しかしながら、実質的な色素沈着改善効果を有し、化粧品基剤への配合性が優れた物質はいまだ知られていないのが現状である。このような実情において、本発明者はクロモン誘導体が安全で、かつ優れた色素沈着改善効果を有することを見出し、先に特許出願した(特開平5-301813号)。

20 【0007】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、本発明者は、更に研究を重ねた結果、上記明細書中に開示されているクロモン誘導体のほとんどは、光に対する安定性が劣ることを知見した。従って、本発明は、安全性及び色素沈着改善効果に優れ、かつ光に対する安定性のよい化合物を提供せんとするものである。

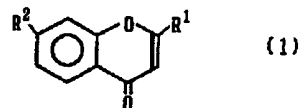
【0008】

【課題を解決するための手段】そこで、本発明者らは、上記課題を解決せんと種々研究を行った結果、上記明細書中に具体的に開示されていない後記一般式(1)で表わされる特定のクロモン誘導体が上記条件を具備することを見出し、本発明を完成した。

【0009】すなわち、本発明は次の一般式(1)

【0010】

【化4】

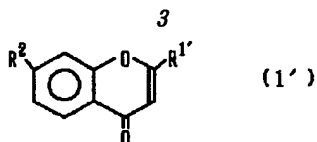


40 【0011】(式中、R¹ は炭素数1～15の直鎖又は分岐鎖のアルキル基を、R² は水素原子、ヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を示す)で表わされるクロモン誘導体を有効成分とする皮膚外用剤、並びにメラニン抑制剤を提供するものである。

【0012】更に、本発明は次の一般式(1')

【0013】

【化5】



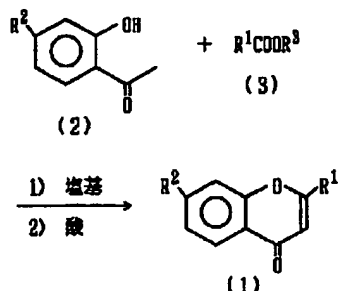
【0014】(式中、 R^1 は炭素数3~15の分岐鎖のアルキル基を示し、 R^2 は前記と同義である)で表わされる新規なクロモン誘導体を提供するものである。

【0015】本発明における一般式(1)のクロモン誘導体の具体例としては、例えば2-ブチルクロモン、2-ペンチルクロモン、2-ヘプチルクロモン、2-ノニルクロモン、2-ヘキサデシルクロモン、2-(1-エチルペンチル)クロモン、2-ブチル-7-メトキシクロモン、2-ペンチル-7-メトキシクロモン、2-ヘプチル-7-メトキシクロモン、2-ノニル-7-メトキシクロモン、2-ペンタデシル-7-メトキシクロモン、2-(1-エチルペンチル)-7-メトキシクロモン、7-ヒドロキシ-2-メチルクロモン、7-ヒドロキシ-2-ブチルクロモン、7-ヒドロキシ-2-ペンチルクロモン、7-ヒドロキシ-2-ヘプチルクロモン、7-ヒドロキシ-2-ノニルクロモン、7-ヒドロキシ-2-ペンタデシルクロモン、7-ヒドロキシ-2-(1-エチルペンチル)クロモン等が好ましいものとして挙げられる。特に好適な化合物としては、 R^1 が炭素数4~9の直鎖又は分岐鎖のアルキル基で、 R^2 が水素原子、ヒドロキシ基、又はメトキシ基の化合物であり、例えば2-ブチルクロモン、2-ペンチルクロモン、2-ヘプチルクロモン、2-ノニルクロモン、2-(1-エチルペンチル)クロモン、2-ブチル-7-メトキシクロモン、2-ペンチル-7-メトキシクロモン、2-ヘプチル-7-メトキシクロモン、2-ノニル-7-メトキシクロモン、2-(1-エチルペンチル)-7-メトキシクロモン、7-ヒドロキシ-2-ブチルクロモン、7-ヒドロキシ-2-ペンチルクロモン、7-ヒドロキシ-2-ヘプチルクロモン、7-ヒドロキシ-2-ノニルクロモン、7-ヒドロキシ-2-(1-エチルペンチル)クロモン等を挙げるができる。

【0016】本発明のクロモン誘導体(1)は、例えば次に示す方法に従って合成することができる。

【0017】

【化6】



【0018】(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同義であ

4

り、 R^3 はメチル基又はエチル基を示す)

すなわち、化合物(2)と化合物(3)を水素化ナトリウム等の塩基の存在下で環化させ、得られる化合物を塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸等の酸の存在下で加熱して脱水させる方法等によって容易に得ることができる(例えば、Lindeman et al:304,456(1927)、V.V.Irkhar et al:Indian.Acad.Sci.,30A,57(1949)、J.H.Richards et al:1610(1948))。

【0019】本発明の皮膚外用剤は、これらのクロモン誘導体(1)を、単独又は二種類以上組み合わせて用いることができ、皮膚外用剤全量中に0.01~50重量% (以下、単に%と表わす) 好ましくは0.1~20%、更に好ましくは0.1~5%配合することにより製造される。

【0020】本発明の皮膚外用剤は、それぞれ常法により種々の形態に調製することができるが、一般にはローション状、乳液状、クリーム状、軟膏状、スティック状、有機溶媒による溶液状、パック状、ゲル状とするのが好ましい。

【0021】本発明の皮膚外用剤は、本発明の効果を損ねない範囲でクロモン誘導体(1)以外の任意の成分を配合することができ、その剤型に応じて化粧料に通常配合して使用されている成分、例えば精製水、エタノール、油性物質、保湿剤、増粘剤、防腐剤、乳化剤、薬効成分、粉体、香料、乳化安定剤、pH調整剤等を使用することができる。

【0022】具体的には、油性成分としては流動パラフィン、ワセリン、パラフィンワックス、スクワラン、ミツロウ、カルナバロウ、オリーブ油、ラノリン、高級アルコール、脂肪酸、高級アルコールと脂肪酸の合成エステル油、シリコン油等が；保湿剤としてはソルビトール、キシリトール、グリセリン、マルチトール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、1,4-ブチレングリコール、ピロリドンカルボン酸エステル、乳酸、乳酸ナトリウム、ポリオキシプロピレン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール等が；増粘剤としてはカルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、カラギーナン、ゼラチン等の水溶性高分子、塩化ナトリウム、塩化カリウム等の電解質などが；防腐剤としては尿素、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、安息香酸ナトリウム等が；乳化剤としてはポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤が；粉体としてはタルク、セリサイト、マイカ、カオリン、シリカ、ベントナイト、パーミキュライト、亜

鉛華、雲母、雲母チタン、酸化チタン、酸化マグネシウム、酸化ジルコニウム、硫酸バリウム、ベンガラ、酸化鉄、群青等が；pH調整剤としては乳酸-乳酸ナトリウム、クエン酸-クエン酸ナトリウム等の緩衝剤などが挙げられる。

【0023】また、種々の有効成分として、アラントイン、ビタミンE誘導体、グリチルリチン、アスコルビン酸誘導体、コージ酸、アルブチン、パンテチン酸誘導体、プラセンタエキス、抗炎症剤、ヨクイニン、各種植物抽出物などを添加することにより、メラニン抑制効果の一層の向上をはかることができる。更に、種々の紫外線吸収物質を添加することにより、日焼けの予防と治療効果を兼ね備えた皮膚外用剤とすることができる。

【0024】このようにして得られる本発明の皮膚外用剤は、皮膚のしみ、そばかす、日焼け後の色素沈着部などの患部に局所的に適用され、その用量は、クリーム、軟膏状製剤の場合は皮膚面1cm² 当たり1~20mg、液状製剤の場合は同じく1~10mgとするのが好ましい。

【0025】

【発明の効果】本発明の皮膚外用剤は、人工的に形成した色素斑中のメラニン生成を抑制し、副作用を殆ど示すことなく、優れたメラニン沈着防止効果を奏すると共に、光に対し極めて安定である。

【0026】

【実施例】以下に本発明を合成例、試験例及び実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0027】合成例1

【2-アルキルクロモンの合成】

【0028】・ブチルクロモンの合成

窒素雰囲気下、1000mlの三口フラスコに、60%水素化ナトリウム17.7g (0.46mol) と乾燥THFを350ml加えた。室温で乾燥後にTHF50mlに2-ヒドロキシアセトフェノン26.1g (192mmol) を溶解したものを加え、60℃で30分間攪拌した。この後に吉草酸エチル25.0g (192mmol) を滴下し、約2時間還流した。反応後、室温に戻し、濃塩酸200g (167mmol) を加え、これを30分間還流した後に室温で水150mlに注いだ。この反応液を酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄して乾燥硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を蒸留することで2-ブチルクロモンを32.4g (83.3%) 得た。

【0029】得られた化合物の物性を表1に示す。

【表1】bp. 150~153℃/0.35mmHg

白色結晶 mp. 32.0~33.0℃

¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm)

0.97(t, 3H, J=7.3Hz), 1.35-1.53(m, 2H), 1.66-1.80(m, 2H), 2.63(t, 2H, J=7.7Hz), 6.18(s, 1H), 7.33-7.45(m, 2H), 7.64(ddd, 1H, J=7.8, 7.8, 1.6Hz), 8.18(dd, 1H, J=7.8, 1.6Hz).

IR(KBr): 2956, 1644, 1574, 1464, 1380cm⁻¹.

【0030】同様にして、相当するエステルの鎖長を変えることで、下記の2-アルキルクロモンを得た。得られた2-アルキルクロモンの収率及びその物性を下記に示す。

【0031】・2-ペンチルクロモン (収率92.5%)

【表2】bp. 173~175℃/1.5mmHg

白色結晶 mp. 27.8~28.3℃

¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm)

0.92(t, 3H, J=6.6Hz), 1.26-1.43(m, 4H), 1.67-1.82(m, 2H), 2.62(t, 2H, J=7.8Hz), 6.18(s, 1H), 7.34-7.45(m, 2H), 7.64(ddd, 1H, J=7.8, 7.8, 1.7Hz), 8.19(dd, 1H, J=7.8, 1.7Hz).

IR(KBr): 2960, 1662, 1614, 1468, 1386cm⁻¹.

【0032】・2-ヘプチルクロモン (収率85.7%)

精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて行った。溶媒: ヘキサン/酢酸エチル (15/1)。

【表3】白色結晶 mp. 30.0~31.0℃

¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm)

0.89(t, 3H, J=6.4Hz), 1.20-1.50(br, 8H), 1.60-1.90(br, 2H), 2.62(t, 2H, J=7.8Hz), 6.18(s, 1H), 7.30-7.50(m, 2H), 7.60-7.80(m, 1H), 8.19(dd, 1H, J=6.2, 1.8Hz).

IR(KBr): 2932, 1660, 1614, 1576, 1468, 1384cm⁻¹.

【0033】・2-ノニルクロモン (収率64.1%)

【表4】白色結晶 mp. 31.0~32.0℃

¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm)

0.89(t, 3H, J=6.7Hz), 1.27-1.35(br, 12H), 1.67-1.77(br, 2H), 2.62(t, 2H, J=7.8Hz), 6.18(s, 1H), 7.33-7.44(m, 2H), 7.64(ddd, 1H, J=7.7, 7.0, 1.6Hz), 8.18(dd, 1H, J=7.9, 1.6Hz).

IR(KBr): 2932, 1662, 1468, 1384cm⁻¹.

【0034】・2-ペンタデシルクロモン (収率83.6%)

【表5】白色結晶 mp. 54.5~55.5℃

¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm)

0.88(t, 3H, J=6.7Hz), 1.20-1.50(br, 24H), 1.60-1.90(br, 2H), 2.62(t, 2H, J=7.8Hz), 6.18(s, 1H), 7.30-7.45(m, 2H), 7.60-7.80(m, 1H), 8.19(dd, 1H, J=6.3, 1.6Hz).

IR(KBr): 2916, 1640, 1466, 1380cm⁻¹.

【0035】・2-(1-エチルペンチル)クロモン (収率38.6%)

【表6】淡黄色オイル bp. 205~206℃/1.1mmHg

¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm)

0.83(m, 6H), 1.18-1.46(br, 4H), 1.54-1.83(br, 4H), 2.37-2.52(m, 1H), 6.18(s, 1H), 7.35-7.44(m, 2H), 7.65(ddd, 1H, J=7.3, 7.9, 1.5Hz), 8.20(dd, 1H, J=7.9, 1.5Hz).

IR(NaCl): 2964, 1658, 1468, 1386cm⁻¹.

【0036】合成例2

〔7-メトキシ-2-アルキルクロモンの合成〕

【0037】・2-ブチル-7-メトキシクロモンの合成

窒素雰囲気下、500mlの三口フラスコに、60%水素化ナトリウム14.2g(354mmol)と乾燥THFを250ml加えた。室温で乾燥THF50mlに2-ヒドロキシ-4-メトキシアセトフェノン25.5g(154mmol)を溶解したものを加え、60℃で30分間攪拌した。この後に吉草酸エチル20.0g(154mmol)を滴下し、約2時間還流した。反応後、室温に戻し、濃塩酸100g(83.3mmol)を加え、これを30分間還流した後に室温で水150mlに注いだ。この反応液を酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄して乾燥硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用い、展開液にヘキサン/酢酸エチル(8/1)を使用し、2-ブチル-7-メトキシクロモンを29.1g(81.3%)を得た。

【0038】得られた化合物の物性を表7に示す。

【表7】白色結晶 mp. 63.4~64.4℃

¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm)

0.96(t, 3H, J=7.4Hz), 1.37-1.48(m, 2H), 1.64-1.79(m, 2H), 2.59(t, 2H, J=7.6Hz), 3.90(s, 3H), 6.11(s, 1H), 6.93(d, 1H, J=2.3Hz), 6.94(dd, 1H, J=8.9, 2.3Hz), 8.08(d, 1H, J=8.9Hz).

IR(KBr): 2952, 1624, 1554, 1456, 1334cm⁻¹.

【0039】同様にして、相当するアセトフェノン又はカルボン酸エステルを変えることにより、下記の2-アルキル-7-メトキシクロモン又はその誘導体を得た。得られた2-アルキル-7-メトキシクロモンの収率及び物性を下記に示す。

【0040】・2-ペンチル-7-メトキシクロモン(収率45.3%)

【表8】白色結晶 mp. 43.3~44.2℃

¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm)

0.92(t, 3H, J=7.2Hz), 1.35-1.42(m, 4H), 1.69-1.77(m, 2H), 2.59(t, 2H, J=7.8Hz), 3.90(s, 3H), 6.11(s, 1H), 6.83(d, 1H, J=2.4Hz), 6.94(dd, 1H, J=8.8, 2.4Hz), 8.18(d, 1H, J=8.8Hz).

IR(KBr): 2936, 1654, 1616, 1440, 1382cm⁻¹.

【0041】・2-ヘプチル-7-メトキシクロモン(収率75.2%)

【表9】白色結晶 mp. 53.6~55.0℃

¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm)

0.89(t, 3H, J=6.8Hz), 1.29-1.34(br, 8H), 1.72(dt, 2H, J=11.1, 7.5Hz), 2.58(t, 2H, J=7.5Hz), 3.90(s, 3H), 6.11(s, 1H), 6.82(d, 1H, J=2.4Hz), 6.93(dd, 1H, J=8.9, 2.4Hz), 8.08(d, 1H, J=8.9Hz).

IR(KBr): 2920, 1602, 1434, 1386, 1334cm⁻¹.

【0042】・2-ノニル-7-メトキシクロモン(収

率47.8%)

【表10】白色結晶 mp. 51.2~52.0℃

¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm)

0.88(t, 3H, J=6.7Hz), 1.27-1.34(br, 12H), 1.65-1.75(br, 2H), 2.58(t, 2H, J=7.8Hz), 3.90(s, 3H), 6.10(s, 1H), 6.82(d, 1H, J=2.4Hz), 6.94(dd, 1H, J=8.9, 2.4Hz), 8.08(d, 1H, J=8.9Hz).

IR(KBr): 2928, 1648, 1610, 1434, 1390cm⁻¹.

【0043】・2-ペンタデシル-7-メトキシクロモン(収率97.7%)

【表11】白色結晶 mp. 64.6~66.5℃

¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm)

0.88(t, 3H, J=6.8Hz), 1.25(br, 24H), 1.65-1.76(br, 2H), 2.58(t, 2H, J=7.4Hz), 3.90(s, 3H), 6.11(s, 1H), 6.82(d, 1H, J=2.4Hz), 6.94(dd, 1H, J=8.8, 2.4Hz), 8.19(d, 1H, J=8.8Hz).

IR(KBr): 2920, 2848, 1606, 1436, 1352cm⁻¹.

【0044】・2-(1-エチルペンチル)-7-メトキシクロモン(収率71.2%)

【表12】白色結晶 mp. 64.6~66.5℃

¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm)

0.83-0.94(m, 6H), 1.12-1.45(br, 4H), 1.51-1.83(br, 4H), 2.34-2.48(m, 1H), 3.91(s, 3H), 6.11(s, 1H), 6.83(d, 1H, J=2.4Hz), 6.95(dd, 1H, J=8.9, 2.4Hz), 8.09(d, 1H, J=8.9Hz).

IR(KBr): 2964, 2940, 1642, 1608, 1442, 1384cm⁻¹.

【0045】合成例3

(脱メチル化)

【0046】・2-ブチル-7-ヒドロキシクロモンの合成

2-ブチル-7-メトキシクロモン12.6g(54.2mmol)に47%臭化水素酸40mlを加え、48時間還流した。反応後、これを水150mlに注ぎ、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、濃縮することで結晶が得られた。これに酢酸エチル50mlとヘキサン10mlを加え、2度繰り返し洗浄して2-ブチル-7-ヒドロキシクロモンを10.8g(2-ブチル-7-メトキシクロモンからの収率91.3%)を得た。

【0047】得られた化合物の物性を表13に示す。

【表13】白色結晶 mp. 121.7~123.2℃

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ ppm)

0.95(t, 3H, J=7.2Hz), 1.25-1.51(m, 2H), 1.63-1.78(m, 2H), 2.61(t, 2H, J=7.8Hz), 6.17(s, 1H), 6.94(d, 1H, J=2.0Hz), 6.96(dd, 1H, J=8.2, 2.0Hz), 8.06(d, 1H, J=8.8Hz), 10.5(s, 1H).

IR(KBr): 2951, 1624, 1554, 1456, 1334cm⁻¹.

【0048】同様にして、他のクロモンについて脱メチル化を行った。その収率及び物性を下記に示す。

【0049】・2-ペンチル-7-ヒドロキシクロモン(2-ペンチル-7-メトキシクロモンからの収率9

5.7%)

【表14】白色結晶 mp. 132.9~133.7℃

¹H-NMR(DMSO-d₆: δ ppm)

0.90(t, 3H, J=6.9Hz), 1.34-1.42(m, 4H), 1.65-1.76(m, 2H), 2.58(t, 2H, J=7.5Hz), 6.04(s, 1H), 6.81(d, 1H, J=2.2Hz), 6.88(dd, 1H, J=8.7, 2.2Hz), 7.96(d, 1H, J=8.7Hz), 10.1(s, 1H).

IR(KBr): 3092, 2964, 1632, 1570, 1460, 1334cm⁻¹.

【0050】・2-ヘプチル-7-ヒドロキシクロモン
(2-ヘプチル-7-メトキシクロモンからの収率89.3%)

【表15】白色結晶 mp. 131.9~133.8℃

¹H-NMR(DMSO-d₆: δ ppm)

0.89(t, 3H, J=6.8Hz), 1.28-1.34(br, 8H), 1.68-1.75(br, 2H), 2.58(t, 2H, J=7.7Hz), 6.04(s, 1H), 6.82(d, 1H, J=2.2Hz), 6.89(dd, 1H, J=8.7, 2.2Hz), 7.95(d, 1H, J=8.7Hz).

IR(KBr): 3094, 2926, 1566, 1452, 1302cm⁻¹.

【0051】・2-ノニル-7-ヒドロキシクロモン
(2-ノニル-7-メトキシクロモンからの収率75.9%)

【表16】白色結晶 mp. 127.9~129.2℃

¹H-NMR(DMSO-d₆: δ ppm)

0.88(br, 3H), 1.27-1.34(br, 12H), 1.68-1.71(br, 2H), 2.58(t, 2H, J=7.7Hz), 6.03(s, 1H), 6.81(d, 1H, J=2.2Hz), 6.88(dd, 1H, J=8.7, 2.2Hz), 7.95(d, 1H, J=8.7Hz), 8.62(s, 1H).

IR(KBr): 3140, 2928, 1638, 1458, 1336cm⁻¹.

【0052】・2-ペンタデシル-7-ヒドロキシクロモン
(2-ペンタデシル-7-メトキシクロモンからの収率23.2%)

【表17】白色結晶 mp. 112.8~114.5℃

¹H-NMR(DMSO-d₆: δ ppm)

0.87(t, 3H, J=6.8Hz), 1.25-1.34(br, 24H), 1.71(br, 2H), 2.53-2.61(m, 2H), 6.02(s, 1H), 6.80(d, 1H, J=2.2Hz), 6.87(dd, 1H, J=8.7, 2.2Hz), 7.93(d, 1H, J=8.7Hz), 8.59(s, 1H).

IR(KBr): 3472, 2920, 1575, 1455, 1395cm⁻¹.

【0053】・2-(1-エチルペンチル)-7-ヒドロキシクロモン
(2-(1-エチルペンチル)-7-メトキシクロモンからの収率87.1%)

【表18】白色結晶 mp. 125.8~126.7℃

¹H-NMR(CDCl₃: δ ppm)

0.82-0.92(m, 6H), 1.14-1.38(br, 4H), 1.51-1.81(br, 4H), 2.35-2.49(m, 1H), 6.15(s, 1H), 6.95(d, 1H, J=2.2Hz), 7.01(dd, 1H, J=8.7, 2.2Hz), 8.08(d, 1H, J=8.7Hz), 8.99(s, 1H).

IR(KBr): 3100, 2936, 1640, 1554, 1390cm⁻¹.

【0054】試験例1

本発明化合物1~15と比較化合物1~10の光安定性試験をソーラーシュミレーターにより行った。すなわち、1%エタノール溶液とした試験サンプルを石英セルに入れ、ソーラーシュミレーター(Heraeus社製 SUNSET CPS)内で2時間照射することで光安定性を試験した。

評価基準としては光照射2時間後の溶液中の試験サン

ルを液体クロマトグラフィーにより定量し、次のようにして表わした。

【0055】

【表19】0~5%分解 ◎

5~10%分解 ○

10~30%分解 △

30%以上分解 ×

【0056】その結果を表20に示す。

【0057】

10 【表20】

		結果
比較化合物	1 クロモン-2-カルボン酸	×
	2 クロモン-2-カルボン酸-n-ペンチル	×
	3 7-メトキシクロモン-2-カルボン酸	×
	4 7-メトキシクロモン-2-カルボン酸エチル	×
	5 7-メトキシクロモン-2-カルボン酸ペンチル	×
	6 7-メトキシクロモン-2-カルボン酸ウンデシル	×
	7 5-メトキシクロモン-2-カルボン酸	×
	8 5-メトキシクロモン-2-カルボン酸ペンチル	×
	9 5-ヒドロキシクロモン-2-カルボン酸	×
	10 5-ヒドロキシクロモン-2-カルボン酸ウンデシル	×
本発明化合物	1 2-ブチルクロモン	◎
	2 7-メトキシ-2-ブチルクロモン	◎
	3 7-ヒドロキシ-2-ブチルクロモン	◎
	4 2-ペンチルクロモン	◎
	5 7-メトキシ-2-ペンチルクロモン	◎
	6 7-ヒドロキシ-2-ペンチルクロモン	◎
	7 2-ヘプチルクロモン	◎
	8 7-メトキシ-2-ヘプチルクロモン	◎
	9 7-ヒドロキシ-2-ヘプチルクロモン	◎
	10 2-ノニルクロモン	◎
	11 7-メトキシ-2-ノニルクロモン	◎
	12 7-メトキシ-2-ノニルクロモン	◎
	13 2-(1-エチルペンチル)クロモン	◎
	14 7-メトキシ-2-(1-エチルペンチル)クロモン	◎
	15 7-ヒドロキシ-2-(1-エチルペンチル)クロモン	◎

【0058】実施例1~5における美白効果の評価は、以下に示すようなUVB誘導色素斑に対する改善効果により行った。

【0059】〔UVB色素斑に対する効果試験〕被験者10名の上腕内側部に、UVB領域の紫外線を最小紅斑量(MED)の2倍量を1日1回2日間にわたり照射し、誘導した色素斑に1日2回、1ヶ月間被験部位に試料を連続塗布することによる色素斑消退量を調べた。評価は、色差計により測定を行い、得られたマンセル値からL*値を算出し、サンプル塗布部のΔL* (経時変化)からサンプル未塗布部のΔL'* (経時変化)を差し引いた値(ΔΔL*)により行った。ΔΔL*は以下の式にて

表わされる。

【0060】

【数1】 $\Delta\Delta L^* = (L^*_{*1} - L^*_{*0}) - (L'^*_{*1} - L'^*_{*0})$

L^*_{*0} ; 塗布前の試料塗布被験部位

L'^*_{*0} ; 塗布前の試料未塗布被験部位

L^*_{*1} ; 連続塗布1ヶ月後の試料塗布被験部位

L'^*_{*1} ; 連続塗布1ヶ月後の試料未塗布被験部位

【0061】評価は被験者10名の評価点の平均値で示した。

【0062】

【表21】

評価点	判定基準
5	1ヵ月後の色素量の改善度 1. $0 \leq \Delta\Delta L^*$
4	$0.5 \leq \Delta\Delta L^* < 1.0$
3	$0.2 \leq \Delta\Delta L^* < 0.5$
2	$0 \leq \Delta\Delta L^* < 0.2$
1	$\Delta\Delta L^* < 0$

20

【0063】実施例1 (クリーム)

表22に示す組成のクリームを下記の製法に従って調製し、その連続塗布による美白効果について上記基準により評価を行った。その結果を表22に併記した。

(製法) 油相成分(1)～(6)を80℃で加熱混合し、攪拌下で80℃に加熱した水相成分(7)～(10)を加えて乳化した後、(11)を加え次いで攪拌しながら室温まで冷却する。

【0064】

10 【表22】

組 成	本発明品			比較品
	A	B	C	D
(1) モノステアリン酸グリセリン	(%) 5.0	(%) 5.0	(%) 5.0	(%) 5.0
(2) モノステアリン酸ポリエチレン グリコール	2.0	2.0	2.0	2.0
(3) スクワラン	8.0	8.0	8.0	8.0
(4) トリオクタン酸グリセリル	8.0	8.0	8.0	8.0
(5) ステアリルアルコール	5.5	5.5	5.5	5.5
(6) ジメチルポリシロキサン	0.2	0.2	0.2	0.2
(7) プロピレングリコール	5.0	5.0	5.0	5.0
(8) 2-ブチルクロモン	1.0	—	—	—
7-メトキシ-2-ブチルクロモン	—	1.0	—	—
7-ヒドロキシ-2-ブチルクロモン	—	—	1.0	—
(9) 精製水	残量	残量	残量	残量
(10) 防腐剤	適量	適量	適量	適量
(11) 香 料	適量	適量	適量	適量
評価点	4.15	4.03	3.15	1.22

【0065】実施例2 (クリーム)

実施例1と同様に、表23の組成のクリームを調製し、連続塗布による美白効果を評価し、その結果を併記した。

【0066】

【表23】

組 成	本発明品		
	E	F	G
(1) ステアリン酸デカグリセリル	(%) 1.8	(%) 1.8	(%) 1.8
(2) ポリオキシエチレンセチルエーテル	1.2	1.2	1.2
(3) スクワラン	12.0	12.0	12.0
(4) セタノール	6.0	6.0	6.0
(5) パルミチン酸セチル	3.0	3.0	3.0
(6) 1,3-ブチレングリコール	6.0	6.0	6.0
(7) グリセリン	3.0	3.0	3.0
(8) 2-ペンチルクロモン	1.0	—	—
7-メトキシ-2-ペンチルクロモン	—	1.0	—
7-ヒドロキシ-2-ペンチルクロモン	—	—	1.0
(9) 精製水	残量	残量	残量
(10) 防腐剤	適量	適量	適量
(11) 香 料	適量	適量	適量
評価点	4.27	4.19	4.24

【0067】実施例3（乳液）

表24に示す組成の乳液を下記の製法に従って調製し、その連続塗布による美白効果について実施例1と同様の基準により評価した。

（製法）油相成分（1）～（7）を80℃で加熱混合し、撹拌下で80℃に加熱した水相成分（8）～（12）を加えて乳化した後、（13）を加え次いで撹拌しながら室温まで冷却する。

【0068】

【表24】

組 成	本発明品		
	H	I	J
(1) ステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン	(%) 1.0	(%) 1.0	(%) 1.0
(2) オレイン酸グリセリン	1.0	1.0	1.0
(3) モノステアリン酸グリセリン	0.5	0.5	0.5
(4) スクワラン	6.0	6.0	6.0
(5) トリオクタン酸グリセリル	2.0	2.0	2.0
(6) オクタン酸セチル	2.0	2.0	2.0
(7) ステアリルアルコール	2.0	2.0	2.0
(8) 1,3-ブチレングリコール	5.0	5.0	5.0
(9) グリセリン	3.0	3.0	3.0
(10) 2-ヘプチルクロモン	1.0	—	—
7-メトキシ-2-ヘプチルクロモン	—	1.0	—
7-ヒドロキシ-2-ヘプチルクロモン	—	—	1.0
(11) 精製水	残量	残量	残量
(12) 防腐剤	適量	適量	適量
(13) 香 料	適量	適量	適量
評価点	4.14	4.09	4.01

【0069】実施例4（ローション）

表25に示す組成のローションを下記の製法に従って調

製し、その連続塗布による美白効果について実施例1と同様の基準により評価した。

（製法）（1）～（3）、（6）の成分を撹拌分散させた後、これに精製水60%を加えてAとする。一方（4）、（5）、（8）、（9）の成分を撹拌溶解した後、これに残量の精製水を加えBとし、Aを撹拌しながらBを加え撹拌する。

【0070】

【表25】

組 成	本発明品		
	K	L	M
(1) 1,3-ブチレングリコール	(%) 8.0	(%) 8.0	(%) 8.0
(2) グリセリン	4.0	4.0	4.0
(3) ヒアルロン酸ナトリウム	0.1	0.1	0.1
(4) エタノール	3.0	3.0	3.0
(5) ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンデシルテトラデシルエーテル	0.3	0.3	0.3
(6) 2-ノニルクロモン	1.0	—	—
7-メトキシ-2-ノニルクロモン	—	1.0	—
7-ヒドロキシ-2-ノニルクロモン	—	—	1.0
(7) 精製水	残量	残量	残量
(8) 防腐剤	適量	適量	適量
(9) 香 料	適量	適量	適量
評価点	3.79	3.72	3.81

【0071】実施例5（エッセンス美容液）

表26に示す組成のエッセンス（美容液）を下記の製法に従って調製し、その連続塗布による美白効果について実施例1と同様の基準により評価した。

（製法）（1）～（5）、（8）の成分を撹拌分散させた後、これに精製水65%を加えてAとする。一方（6）、（7）、（10）、（11）の成分を撹拌溶解した後、これに残量の精製水を加えBとし、Aを撹拌しながらBを加え撹拌する。

【0072】

【表26】

組 成	本発明品		
	N	O	P
	(%)	(%)	(%)
(1) 1,3-ブチレングリコール	8.0	8.0	8.0
(2) グリセリン	4.0	4.0	4.0
(3) キサンタンガム	0.3	0.3	0.3
(4) コンドロイチン硫酸ナトリウム	0.1	0.1	0.1
(5) ヒアルロン酸ナトリウム	0.05	0.05	0.05
(6) エタノール	3.0	3.0	3.0
(7) ポリオキシエチレンポリオキシブ ロピレンアシルテトラデシルエー テル	0.3	0.3	0.3
(8) 2-(1-エチルペンチル) クロモン	1.0	—	—
7-メトキシ-2-(1-エチルペンチ ル) クロモン	—	1.0	—
7-ヒドロキシ-2-(1-エチルペンチ ル) クロモン	—	—	1.0
(9) 精製水	残量	残量	残量
(10) 防腐剤	適量	適量	適量
(11) 香 料	適量	適量	適量
評価点	4.13	4.19	4.02

10

フロントページの続き

(72)発明者 西澤 義則

栃木県宇都宮市刈沼町251-33

(72)発明者 木村 光利

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606-6 花王市
貝社宅3-405

(72)発明者 矢田 幸博

栃木県芳賀郡二宮町久下田西1-115-1

(72)発明者 幸川 玄爾

栃木県宇都宮市氷室町1022-89

THIS PAGE BLANK (USPTO)